

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2001-055398

(43)Date of publication of application : 27.02.2001

(51)Int.Cl.

C07J 53/00
// C07J 1/00

(21)Application number : 2000-212227

(71)Applicant : CHISSO CORP

(22)Date of filing : 25.11.1991

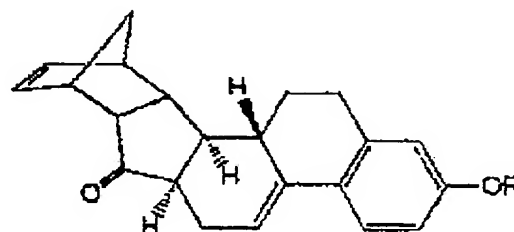
(72)Inventor : TAKANO SEIICHI
OGASAWARA KUNIRO

(54) (+)-ESTRONE DERIVATIVE

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide an intermediate capable of giving a (+)-estrone derivative from a dicyclopentadiene derivative with small number of steps in high total yield.

SOLUTION: The objective compound of formula (R is a 1-20C alkyl) can be produced by using (-)-tricyclo[5.2.1.0^{2,6}]deca-4,8-dien-3-one as a starting substance and carrying out asymmetric Diels-Alder reacting with a 4-vinyl-7-alkoxy-1,2-dihydronaphthalene. The derivative of the compound can be produced by subjecting the product to successive reaction steps.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 13.07.2000

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number] 3468211

[Date of registration] 05.09.2003

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2001-55398

(P2001-55398A)

(43) 公開日 平成13年2月27日 (2001.2.27)

(51) Int.Cl.⁷

識別記号

F I

テーマコード* (参考)

C 0 7 J 53/00

C 0 7 J 53/00

// C 0 7 J 1/00

1/00

審査請求 有 請求項の数 4 O L (全 5 頁)

(21) 出願番号 特願2000-212227 (P2000-212227)
(62) 分割の表示 特願平3-334554の分割
(22) 出願日 平成3年11月25日 (1991.11.25)

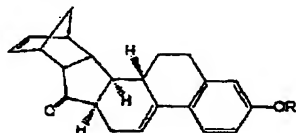
(71) 出願人 000002071
チッソ株式会社
大阪府大阪市北区中之島3丁目6番32号
(72) 発明者 高野 誠一
宮城県仙台市泉区加茂1丁目16番の4
(72) 発明者 小笠原 国郎
宮城県仙台市青葉区旭ヶ丘2丁目37番の32
(74) 代理人 100083714
弁理士 舟橋 榮子

(54) 【発明の名称】 (+) - エストロン誘導体

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 ジシクロペンタジエン誘導体から少ない工程で総収率良く (+) - エストロン誘導体を得ることができる中間体の提供。

【解決手段】 (-) - トリシクロ [5.2.1.0^{2,6}] デカー 4,8 - ジエン - 3 - オンを出発物質として 4 - ビニル - 7 - アルコキシ - 1,2 - ジヒドロナフタレンと不整ディールス・アルダー反応を行うことにより得られる下式で表される化合物 (3) 及び (3) をさらに引き続く反応工程に供して得られる誘導体類。



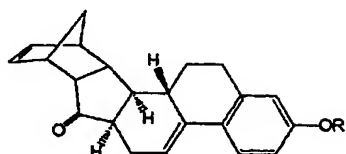
(3)

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式

【化1】

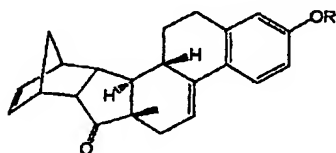


(3)

(式中、Rは炭素数1～20のアルキル基を示す)で表される化合物。

【請求項2】 一般式

【化2】

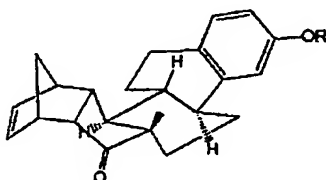


(5)

(式中、Rは炭素数1～20のアルキル基を示す)で表される化合物。

【請求項3】 一般式

【化3】

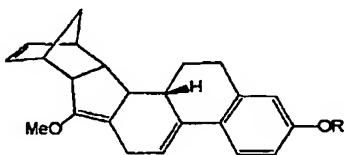


(6)

(式中、Rは炭素数1～20のアルキル基を示す)で表される化合物。

【請求項4】 一般式

【化4】



(8)

(式中、Rは炭素数1～20のアルキル基を示す)で表される化合物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、ジシクロペンタジエン誘導体を出発物質として、経口避妊薬として有用な(+)－エストロン誘導体の製造法に使用される中間体に関するものである。

【0002】

【従来の技術】(+)－エストロンは、経口避妊薬として有用な化合物であるが、その製造法については、天然から得る方法(米国特許第1967350号(1934)、同第1305992号(1962))が最も古くから知られているが、効率、収率は合成法とは比較にならないほど低いものである。

10

【0003】立体配置が天然型である(+)－エストロンの合成法は、近年いくつか開発されている。ボズナーら(J. Am. Chem. Soc., 108, 1239(1986))は、AB環骨格を持った化合物と不整誘導されたD環骨格を持った化合物とを不整マイケル付加反応させた後、さらに分子内ディールス・アルダー反応により、C環骨格を形成し、91～94%のジアステレオ選択性でエストロン骨格を構築している。しかしながら、総収率が6.3%と低く、反応工程も9段階も経ており、効率的とはいえない。

20

【0004】また、タバーら(J. Org. Chem., 52, 28(1987))は、ショウノウ誘導体を不整源としてD環骨格をもったβ-ケトエステルを構築し、これとベンゾシクロブテン誘導体を結合させ、最後に分子内環化反応により、BC環骨格を一度に構築して91% eeの光学純度を持つ(+)－エストロンを合成している。しかしながら、この方法も反応工程は多段階である。β-ケトエステルを構築するのに5段階も要し、ベンゾシクロブテン誘導体の合成に3段階を要する。さらに両者の結合を含めて3段階かけて目的の骨格を得ている。環化反応の収率が低く(41%)、β-ケトエステル前駆体からの総収率は9.8%であり、立体選択性は比較的良好いものの、やはり効率よい製造法とはいえない。

【0005】すなわち、本発明以前においては、需要の高まっている(+)－エストロンの供給法は充分とはいえない状況にあった。

【0006】

30

【発明が解決しようとする課題】以上の点から、本発明者らは(+)－エストロン誘導体を効率よく、なおかつ光学純度も良く得ると言う目的を達成するために鋭意検討し、その結果、ジシクロペンタジエンを出発物質として(+)－エストロン誘導体が効率よく得られる方法を見出した。そして、その製造法に使用される新規の中間体を見出した。

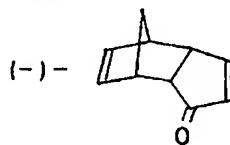
【0007】

【課題を解決するための手段】本発明は、次式、

【0008】

【化5】

40

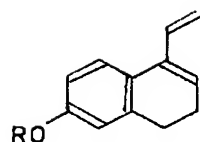


(1)

【0009】で表される(－)－トリシクロ[5.2.1.0^{2,6}]デカ-4,8-ジエン-3-オン(1)を出発物質として、次式

【0010】

【化6】

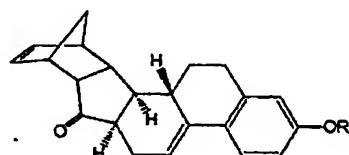


(2)

【0011】(式中、Rは炭素数1～20のアルキル基を示す)で表される4-ビニル-7-アルコキシ-1,2-ジヒドロナフタレン(2)と不整ディールス・アルダー反応を行い、次式

【0012】

【化7】

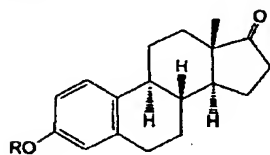


(3)

【0013】(式中、Rは上記と同じである)で表される化合物(3)を経て、次式

【0014】

【化8】



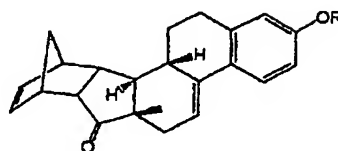
(4)

【0015】(式中、Rは上記と同じである)で表される(+)-エストロン誘導体(4)を得ることを特徴とする(+)-エストロン誘導体の製造法に用いる中間体である。化合物(3)から(+)-エストロン誘導体 *

* (4)を得る工程では次式

【0016】

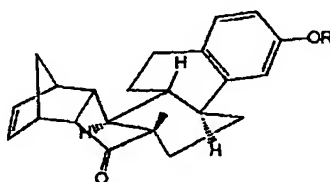
【化9】



(5)

【0017】

10 【化10】

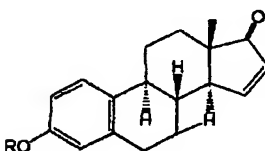


(6)

【0018】

【化11】

20

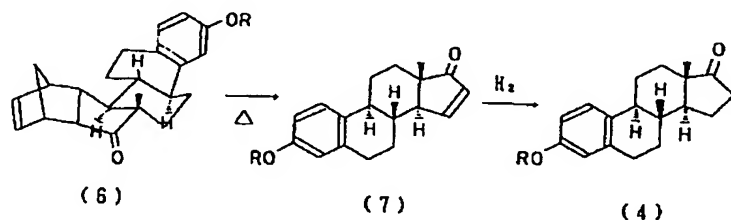
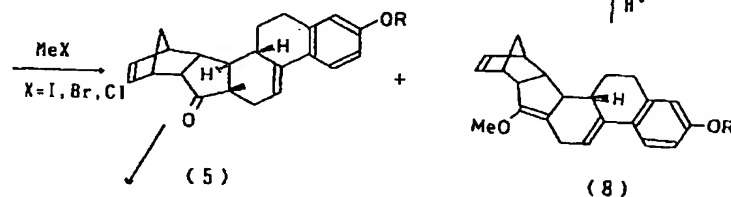
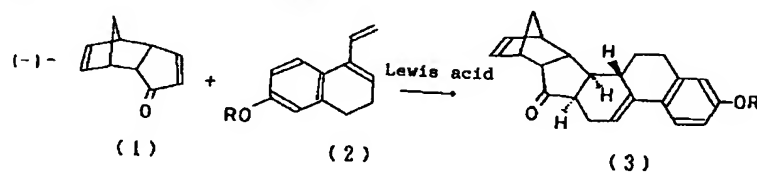


(7)

【0019】(式中、Rは炭素数1～20のアルキル基を示す)で表される中間体を経る。本製造法の反応経路は以下の式に示される。

【0020】

【化12】



【0021】本発明の出発物質である(-)-トリシク 50 ロ[5.2.1.0^{2,6}]デカ-4,8-ジエン-3-

オン(1)は、ジシクロペンタジエンをセレンオキシドにより酸化して、得られるラセミートリシクロ[5.2.1.0^{2,6}]デカ-3-ヒドロキシ-4,6-ジエンを、リパーゼを用いてアシル化剤とエステル交換反応させるか(特願平1-237546号)、あるいはアセチル化後に加水分解して(J.Chem. Soc. Chem. Commun., 1989, 271)光学分割することにより得ることができる。

【0022】得られた(-)-トリシクロ[5.2.1.0^{2,6}]デカ-4,8-ジエン-3-オン(1)と、シュミットらの方法(Liebigs Ann.Chem., 536, 196(1938); 同 537, 246(1939))で得られる4-ビニル-7-アルコキシ-1,2-ジヒドロナフタレン(2)をルイス酸の存在下、不整ディールス・アルダー反応させることにより、化合物(3)を得ることができる。ここで使用するルイス酸としては、塩化ジエチルアルミニウムが最も好ましいが、四塩化チタン、塩化アルミニウムなど、反応を触媒し、立体配置を制御できるものであれば使用することができる。このときの反応温度は-78℃~-10℃であり、好ましくは-30℃である。

【0023】反応溶媒は炭化水素、ハロゲン系の溶媒を使用することができ、特に好ましくはn-ヘキサン及びジクロロメタンである。反応時間は処理量等により異なるが、12~96時間で、好ましくは24~36時間である。得られた化合物(3)は、塩基の存在下、ヨウ化メチルによりメチル化され、化合物(5)にみちびくことができる。塩基は、カリウムt-ブトキシドが特に好ましいが、メチル化を進行させるものであれば種類を問わない。また、メチル化剤も臭化メチル、塩化メチルを使用することができる。

【0024】この段階で一部副生成物として得られるO-メチル体である化合物(8)をカラムクロマトグラフィーなどにより分離し、塩酸で0℃で処理することにより、容易に化合物(3)に戻すことができる。すなわち、再び(+)-エストロンの合成中間体として使用することができる。化合物(5)をトリフルオロ酢酸およびトリエチルシランで処理することにより化合物(6)を得る。

【0025】更に加熱することによりレトロ・ディールス・アルダー反応させて化合物(7)を得る。最後に、接触水素添加により化合物(7)の不飽和結合を還元

元素分析 計算値 C₂₃H₂₄O₂ : C 83.10, H 7.28
実測値 : C 83.16, H 7.34.

【0029】実施例2

化合物(3) 560mg (1.96mmol)のジメトキシエタン 8 ml 溶液に室温下でカリウムt-ブトキシド 37.8mg (3.37mmol)を加え、12分間攪拌した。氷冷下、ヨウ化メチル 1.1ml (17mmol)を滴下し、更に12分間攪拌後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、エーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウム上で乾燥し、溶媒留去後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグ

*し、目的とする(+)-エストロン誘導体(4)を得ることができる。還元触媒は、ランーニッケルなど、接触触媒を使用することができるが、好ましくは、パラジウムカーボンである。

【0026】

【発明の効果】以上説明した中間体を用いることにより、出発物質であるジシクロペンタジエン誘導体(1)から少ない工程で総収率良く(+)-エストロン誘導体を得ることができる。化合物(8)の回収を考慮に入れば、更に良い収率で(+)-エストロンを得ることができる。

【0027】

【実施例】以下、実施例により本発明を更に詳しく説明するが、本発明はこれらの実施例によって制限されるものではない。

実施例1

(-)-トリシクロ[5.2.1.0^{2,6}]デカ-4,8-ジエン-3-オン(1) 1.72g (11.8mmol)と4-ビニル-7-メトキシ-1,2-ジヒドロナフタレン

(2) 2.63g (14.1mmol)を、ジクロロメタン 25ml に溶解し、-30℃に冷却した。この溶液に、塩化ジエチルアルミニウム(0.94M, n-ヘキサン溶液) 15ml (14.1mmol)を滴下した。-30℃で32時間攪拌後、5%塩酸を加え、更にジクロロメタンで抽出した。次にジクロロメタン層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順で洗い硫酸マグネシウム上で乾燥した。ジクロロメタン留去後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、3.1g (収率81.5%)の化合物(3)を得た。

【0028】本化合物の物性は以下の通りであった。

[α]_D²⁵ -168.3° (c1.01, CHCl₃)

IR (film) ν_{max} 1730, 1605cm⁻¹

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ, 1.35(1H, d, J=8.5Hz)

1.51(1H, d, J=7.9Hz), 1.84(1H, ddd, J=17.1, 12.2, 4.9Hz), 1.95-2.02(1H, m), 2.16-2.27(2H, m), 2.36-2.51(3H, m), 2.58-2.62(1H, m), 2.72-2.91(4H, m), 3.09-3.12(1H, m), 3.80(3H, s), 6.15-6.22(3H, m), 6.66(1H, d, J=8.6Hz), 7.47(1H, d, J=8.6Hz)

MS m/z 332 (M⁺), 266 (100%)

ラフィーに付し、エーテル/n-ヘキサン(1/1)の留分より、化合物(5) 334mg (収率57%)と化合物(8) 123mg (収率21%)を得た。さらに化合物(5)はメタノールより再結晶して無色針状晶を得た。

【0030】本化合物の物性は以下の通りであった。

融点 161~162℃

[α]_D²⁵ +130° (c0.665, CHCl₃)

IR (film) ν_{max} 1735, 1606 cm⁻¹

$^1\text{H-NMR}$ (90MHz, CDCl_3) δ , 1.09(3H, s), 1.48-2.65 (9H, m), 2.80-3.21(5H, m), 3.78(3H, s), 5.81-6.06(2H, m)

* 6.10-6.28(1H, m), 6.57-6.79(2H, m), 7.39(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$) MS m/z 246 (M^+ 100%)

*

元素分析 計算値 $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{O}_2$: C 83.20, H 7.56
実測値 : C 83.21, H 7.78

【0031】実施例3

化合物(5) 304mg (0.878mmol) のジクロロメタン6ml 溶液にトリフルオロ酢酸0.68ml (8.83mmol)、トリエチルシラン0.70ml (4.38mmol) を滴下し、室温で20時間攪拌した。氷冷下飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウム上で乾燥した。減圧下で溶媒を留去後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、エーテル/ n -ヘキサン(1/15)の流分より、化合物(6) 2.65mg (収率87%)を得た。メタノールより再結晶して無色針状晶を得た。

【0032】本化合物の物性は以下の通りであった。 ※

元素分析 計算値 $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{O}_2$: C 82.72, H 8.10
実測値 : C 82.55, H 8.10

【0033】実施例4

化合物(6) 13mg (0.037mmol)のジフェニルエーテル1ml溶液を1.5時間加熱還流した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、エノン体(7) 8mg (収率76%)を得た。エノン体39mg (0.14mmol)のエタノール溶液に10%パラジウムカーボン4mgを加え、水素気流下50分間攪拌した。セライト濾過後、濾液を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、エーテル/ n -ヘキサン(1/6)の流分からエストロンメチルエーテル(4) 33mg (収率84%)を得た。

【0034】本化合物の物性は以下の通りであった。

融点 174~175.5 °C

$[\alpha]_D^{25} +159^\circ$ (c0.72, CHCl_3)

IR (ヌジヨール) ν_{max} 1735 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (90MHz, CDCl_3) δ , 0.88(3H, s)

※融点 173~174 °C

$[\alpha]_D^{25} +126^\circ$ (c0.96, CHCl_3)

IR (ヌジヨール) ν_{max} 1728 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ , 1.07(3H, s)

10 1.35-1.48(3H, m), 1.52-1.74(5H, m), 2.07-2.18(2H, m), 2.25-2.32(1H, m), 2.77(1H, t, $J=10.4, 4.3\text{Hz}$), 2.87-2.98(3H, m)

3.08(1H, br, s), 3.24(1H, dd, $J=10.3, 4.2\text{Hz}$), 3.77(3H, s), 6.02(1H, dd, $J=5.5, 3.0\text{Hz}$), 6.22(1H, dd, $J=5.5, 3.0\text{Hz}$), 6.64(1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 6.70(1H, dd, $J=1.0, 2.5\text{Hz}$), 7.16(1H, d, $J=9.1\text{Hz}$)

MS m/z 348 (M^+), 282 (100%)

20 1.20-2.51(13H, m), 2.72-2.98(2H, m), 3.77(3H, s), 6.54-6.67(2H, m), 6.55-6.76(1H, m), 7.20(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$)

MS m/z 284 (M^+ 100%)。

【0035】実施例5

化合物(8) (融点103~105 °C、 $[\alpha]_D^{25} +215^\circ$ (c 1.0.1, CHCl_3)) 123mgを0 °Cの10% HCl-THF(1:3) 混合溶媒5mlに溶解し、攪拌しながら0 °Cから1.5時間かけて徐々に室温に戻した。氷冷下飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて中和した後、ジクロロメタンで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウム上で乾燥した。ジクロロメタンを留去した後、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、化合物(3) 100mg(定量的)を得た。

30